

BEST AVAILABLE COPY

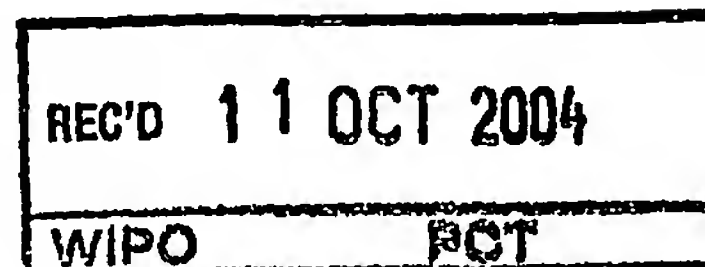
BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

PCT/EP2004 / 008792

30.09.2004

**PRIORITY  
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung  
einer Patentanmeldung**

**Aktenzeichen:** 103 36 400.5  
**Anmeldetag:** 06. August 2003  
**Anmelder/Inhaber:** Grünenthal GmbH,  
Aachen/DE  
**Bezeichnung:** Gegen Missbrauch gesicherte Darreichungsform  
**IPC:** A 61 K 9/20

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 30. Oktober 2003  
Deutsches Patent- und Markenamt  
Der Präsident  
Im Auftrag

Schäfer

## **Gegen Mißbrauch gesicherte Darreichungsform**

Die vorliegende Erfindung betrifft eine gegen Mißbrauch gesicherte thermogeformte Darreichungsform enthaltend neben einem oder mehreren Wirkstoffen mit Mißbrauchspotential (A) sowie ggf. physiologisch verträglichen Hilfsstoffen (B) mindestens ein synthetisches oder natürliches Polymer (C) und ggf. mindestens ein Wachs (D), wobei die Komponente (C) eine Bruchfestigkeit von mindestens 500 N aufweist, sowie ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Darreichungsform.

Eine Vielzahl von pharmazeutischen Wirkstoffen weist neben einer ausgezeichneten Wirksamkeit auf ihrem betreffenden Anwendungsgebiet auch ein Mißbrauchspotential auf, d.h. sie können von einem Mißbraucher eingesetzt werden, um Wirkungen herbeizuführen, die nicht ihrem Bestimmungszweck entsprechen. So werden beispielsweise Opiate, die eine exzellente Wirksamkeit bei der Bekämpfung von starken bis sehr starken Schmerzen zeigen, von Mißbrauchern häufig zum Einleiten rauschartiger, euphorisierender Zustände verwendet.

Um Missbrauch zu ermöglichen, werden die entsprechenden Darreichungsformen wie Tabletten oder Kapseln vom Missbraucher zerkleinert, z. B. gemörsert, der Wirkstoff aus dem so erhaltenen Pulver mit Hilfe einer vorzugsweise wäßrigen Flüssigkeit extrahiert und die resultierende Lösung, ggf. nach Filtration durch Watte oder Zellstoff, parenteral, insbesondere intravenös, appliziert. Bei dieser Art der Verabreichung kommt es zu einem gegenüber der oralen, missbräuchlichen Applikation noch zusätzlich beschleunigten Anfluten des Wirkstoffes mit dem vom Mißbraucher gewünschten Ergebnis, nämlich den Kick. Dieser Kick wird auch erreicht, wenn die gepulverte Darreichungsform nasal appliziert, d. h. geschnupft wird. Da retardierte Darreichungsformen, die Wirkstoffe mit Mißbrauchspotential enthalten, üblicherweise selbst bei einer oralen Einnahme von mißbräuchlich hohen Mengen nicht zu dem vom Mißbraucher gewünschten Kick führen, werden auch diese zum Missbrauch zerkleinert und extrahiert.

Zur Verhinderung des Missbrauchs wurde in dem US-A- 4,070,494 vorgeschlagen, der Darreichungsform ein quellbares Mittel zuzusetzen. Dieses quillt bei der Zugabe von Wasser zur Extraktion des Wirkstoffes auf und bewirkt, dass das vom Gel separierte Filtrat nur eine geringe Menge an Wirkstoff enthält.

Ein entsprechender Ansatz zur Verhinderung des parenteralen Mißbrauchs liegt auch der in der WO 95/20947 offenbarten Mehrschichttablette zugrunde, die den Wirkstoff mit Mißbrauchspotential und mindestens einen Gelbildner jeweils in unterschiedlichen Schichten getrennt aufweist.

Ein weiterer Ansatz zur Verhinderung des parenteralen Mißbrauchs wird in der WO 03/015531 A2 offenbart. Dort wird eine Darreichungsform enthaltend ein analgetisches Opioid und einen Farbstoff als aversives Mittel beschrieben. Die Farbe, die durch unzulässige Manipulation der Darreichungsform freigesetzt wird, soll der Mißbraucher davon abhalten, diese manipulierte Darreichungsform zu verwenden.

Eine weitere bekannte Möglichkeit zur Erschwerung des Missbrauchs besteht darin, der Darreichungsform Antagonisten der Wirkstoffe, wie z. B. Naloxon oder Naltexon *← Naltexon* im Fall von Opiaten, oder Verbindungen, die zu physiologischen Abwehrreaktionen führen, wie z. B. Raolix Ipecacuama = Brechwurz, der Darreichungsform zuzusetzen.

Da aber nach wie vor in den meisten Fällen für den Missbrauch, Pulverisierung, der Darreichungsformen mit einem zum Missbrauch geeigneten Wirkstoff notwendig ist, war es Aufgabe der vorliegenden Erfindung, die dem Missbrauch vorangehende Pulverisierung der Darreichungsform mit den einem potentiellen Missbrauch üblicherweise zur Verfügung stehenden Mitteln zu erschweren bzw. zu verhindern und somit eine Darreichungsform für Wirkstoffe mit Missbrauchspotential zur Verfügung zu stellen, die bei bestimmungsgemäßer Applikation die gewünschte therapeutische Wirkung gewährleistet, aus der aber die Wirkstoffe nicht durch einfaches Pulverisieren in eine zum Missbrauch geeignete Form übergeführt werden können.

Diese Aufgabe wurde durch die Bereitstellung der erfindungsgemäßen, gegen Missbrauch gesicherten, thermogeformten Darreichungsform, die neben einem oder mehreren Wirkstoffen mit Mißbrauchspotential (A) mindestens ein synthetisches oder natürliches Polymer (C) und ggf. mindestens ein Wachs (D) enthält, wobei die Komponenten (C) eine Bruchfestigkeit von mindestens 500 N aufweist, gelöst.

Durch den Einsatz von Polymeren mit der angegebenen Mindestbruchfestigkeit, vorzugsweise in solchen Mengen, dass auch die Darreichungsform eine solche Mindestbruchfestigkeit aufweist, gelingt es, ein Pulverisieren der Darreichungsform mit üblichen Mitteln und damit den anschließenden Missbrauch erheblich zu erschweren bzw. zu verhindern.

Ohne ausreichende Zerkleinerung ist eine parenteral, insbesondere intravenöse, gefahrlose Applikation nicht möglich oder die Extraktion des Wirkstoffes daraus dauert für den Missbraucher zu lange bzw. ein Kick bei missbräuchlicher, oralen Einnahme erfolgt nicht, da keine spontane Freisetzung passiert.

Unter einer Zerkleinerung wird erfindungsgemäß die Pulverisierung der Darreichungsform mit üblichen Mitteln verstanden, die einem Missbraucher üblicherweise zur Verfügung stehen, wie z. B. einen Mörser und Pistill, einen Hammer, ein Schlegel oder andere gebräuchliche Mittel zum Pulverisieren unter Krafteinwirkung.

Die erfindungsgemäße Darreichungsform ist daher zur Verhinderung des parenteralen, nasalen und/oder oralen Missbrauchs von pharmazeutischen Wirkstoffen mit Mißbrauchspotential geeignet.

Pharmazeutische Wirkstoffe mit Mißbrauchspotential sind dem Fachmann ebenso wie deren einzusetzende Mengen und Verfahren zu deren Herstellung bekannt und können als solche, in Form ihrer entsprechenden Derivate, insbesondere Ester oder Ether, oder jeweils in Form entsprechender physiologisch verträglicher Verbindungen, insbesondere in Form ihrer Salze oder Solvate, als Racemate oder Stereoisomere in der erfindungsgemäßen Darreichungsform vorliegen. Die erfindungsgemäße Darreichungsform eignet sich auch für die Verabreichung von

mehreren Wirkstoffen. Vorzugsweise wird sie zur Verabreichung eines bestimmten Wirkstoffs eingesetzt.

Die erfindungsgemäße Darreichungsform eignet sich insbesondere zur Verhinderung des Mißbrauchs eines pharmazeutischen Wirkstoffs, der ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Opiaten, Opioiden, Tranquillantien, vorzugsweise Benzodiazepinen, Barbituraten, Stimulantien und weiteren Betäubungsmitteln.

Ganz besonders eignet sich die erfindungsgemäße Darreichungsform zur Verhinderung des Mißbrauchs eines Opiates, Opioids, Tranquillanz oder eines anderen Betäubungsmittels, das ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus N-{1-[2-(4-Ethyl-5-oxo-2-tetrazolin-1-yl)ethyl]-4-methoxymethyl-4-piperidyl}propionanilid (Alfentanil), 5,5-Diallylbarbitursäure (Allobarbital), Allylprodin, Alphaprodin, 8-Chlor-1-methyl-6-phenyl-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,4]-benzodiazepin (Alprazolam), 2-Diethylaminopropiophenon (Amfepramon), (±)- $\alpha$ -Methylphenethylamin (Amfetamin), 2-( $\alpha$ -Methylphenethylamino)-2-phenylacetonitril (Amfetaminil), 5-Ethyl-5-isopentylbarbitursäure (Amobarbital), Anileridin, Apocodein, 5,5-Diethylbarbitursäure (Barbital), Benzylmorphin, Bezitramid, 7-Brom-5-(2-pyridyl)-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Bromazepam), 2-Brom-4-(2-chlorphenyl)-9-methyl-6*H*-thieno[3,2-*f*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,4]diazepin (Brotizolam), 17-Cyclopropylmethyl-4,5 $\alpha$ -epoxy-7 $\alpha$ [(*S*)-1-hydroxy-1,2,2-trimethyl-propyl]-6-methoxy-6,14-*endo*-ethanomorphinan-3-ol (Buprenorphin), 5-Butyl-5-ethylbarbitursäure (Butobarbital), Butorphanol, (7-Chlor-1,3-dihydro-1-methyl-2-oxo-5-phenyl-2*H*-1,4-benzodiazepin-3-yl)-dimethyl-carbamat (Camazepam), (1*S*,2*S*)-2-Amino-1-phenyl-1-propanol (Cathin / D-Norpseudoephedrin), 7-Chlor-*N*-methyl-5-phenyl-3*H*-1,4-benzodiazepin-2-ylamin-4-oxid (Chlordiazepoxid), 7-Chlor-1-methyl-5-phenyl-1*H*-1,5-benzodiazepin-2,4(3*H*,5*H*)-dion (Clobazam), 5-(2-Chlorphenyl)-7-nitro-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Clonazepam), Clonitazen, 7-Chlor-2,3-dihydro-2-oxo-5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-3-carbonsäure (Clorazepat), 5-(2-Chlorphenyl)-7-ethyl-1-methyl-1*H*-thieno[2,3-*e*][1,4]diazepin-2(3*H*)-on (Clotiazepam), 10-Chlor-11*b*-(2chlorphenyl)-2,3,7,11*b*-tetrahydrooxazolo[3,2-*d*][1,4]benzodiazepin-6(5*H*)-on (Cloxazolam), (-)-Methyl-[3 $\beta$ -benzoyloxy-2 $\beta$ (1 $\alpha$ *H*,5 $\alpha$ *H*)-tropancarboxylat] (Cocain), 4,5 $\alpha$ -Epoxy-3-methoxy-17-methyl-7-morphinen-6 $\alpha$ -ol (Codein), 5-(1-Cyclohexenyl)-5-ethylbarbitursäure (Cyclobarbital), Cyclophorphan, Cyprenorphin, 7-Chlor-5-(2-



chlorphenyl)-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Delorazepam), Desomorphin, Dextromoramid, (+)-(1-Benzyl-3-dimethylamino-2-methyl-1-phenylpropyl)propionat (Dextropropoxyphen), Dezocin, Diampromid, Diamorphon, 7-Chlor-1-methyl-5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Diazepam), 4,5 $\alpha$ -Epoxy-3-methoxy-17-methyl-6 $\alpha$ -morphinanol (Dihydrocodein), 4,5 $\alpha$ -Epoxy-17-methyl-3,6a-morphinandiol (Dihydromorphin), Dimenoxadol, Dimephetamol, Dimethylthiambuten, Dioxaphetylbutyrat, Dipipanon, (6a*R*,10a*R*)-6,6,9-Trimethyl-3-pentyl-6a,7,8,10a-tetrahydro-6*H*-benzo[*c*]chromen-1-ol (Dronabinol), Eptazocin, 8-Chlor-6-phenyl-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,4]benzodiazepin (Estazolam), Ethoheptazin, Ethylmethylthiambuten, Ethyl-[7-chlor-5-(2-fluorphenyl)-2,3-dihydro-2-oxo-1*H*-1,4-benzodiazepin-3-carboxylat] (Ethylloflazepat), 4,5 $\alpha$ -Epoxy-3-ethoxy-17-methyl-7-morphinen-6 $\alpha$ -ol (Ethylmorphin), Etonitazen, 4,5 $\alpha$ -Epoxy-7 $\alpha$ -(1-hydroxy-1-methylbutyl)-6-methoxy-17-methyl-6,14-*endo*-etheno-morphinan-3-ol (Etorphin), *N*-Ethyl-3-phenyl-8,9,10-trinorbornan-2-ylamin (Fencamfamin), 7-[2-( $\alpha$ -Methylphenethylamino)ethyl]-theophyllin (Fenetyllin), 3-( $\alpha$ -Methylphenethylamino)propionitril (Fenproporex), *N*-(1-Phenethyl-4-piperidyl)propionanilid (Fentanyl), 7-Chlor-5-(2-fluorphenyl)-1-methyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Fludiazepam), 5-(2-Fluorphenyl)-1-methyl-7-nitro-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Flunitrazepam), 7-Chlor-1-(2-diethylaminoethyl)-5-(2-fluorphenyl)-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Flurazepam), 7-Chlor-5-phenyl-1-(2,2,2-trifluorethyl)-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Halazepam), 10-Brom-11b-(2-fluorphenyl)-2,3,7,11b-tetrahydro[1,3]oxazolo[3,2-*d*][1,4]benzodiazepin-6(5*H*)-on (Haloxazolam), Heroin, 4,5 $\alpha$ -Epoxy-3-methoxy-17-methyl-6-morphinanon (Hydrocodon), 4,5 $\alpha$ -Epoxy-3-hydroxy-17-methyl-6-morphinanon (Hydromorphon), Hydroxypethidin, Isomethadon, Hydroxymethylmorphinan, 11-Chlor-8,12b-dihydro-2,8-dimethyl-12b-phenyl-4*H*-[1,3]oxazino[3,2-*d*][1,4]benzodiazepin-4,7(6*H*)-dion (Ketazolam), 1-[4-(3-Hydroxyphenyl)-1-methyl-4-piperidyl]-1-propanon (Ketobemidon), (3*S*,6*S*)-6-Dimethylamino-4,4-diphenylheptan-3-ylacetat (Levacetylmethadol (LAAM)), (-)-6-Dimethylamino-4,4-diphenyl-3-heptanon (Levomethadon), (-)-17-Methyl-3-morphinanol (Levorphanol), Levophenacylmorphinan, Lofentanil, 6-(2-Chlorphenyl)-2-(4-methyl-1-piperazinylmethylene)-8-nitro-2*H*-imidazo[1,2-*a*][1,4] benzodiazepin-1(4*H*)-on (Loprazolam), 7-Chlor-5-(2-chlorphenyl)-3-hydroxy-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Lorazepam), 7-Chlor-5-(2-chlorphenyl)-3-hydroxy-1-methyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Lormetazepam), 5-(4-

Chlorphenyl)-2,5-dihydro-3*H*-imidazo[2,1-*a*]isoindol-5-ol (Mazindol), 7-Chlor-2,3-dihydro-1-methyl-5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiazepin (Medazepam), *N*-(3-Chlorpropyl)- $\alpha$ -methylphenethylamin (Mefenorex), Meperidin, 2-Methyl-2-propyltrimethylendicarbamat (Meproamat), Meptazinol, Metazocin, Methylnormorphin, *N*, $\alpha$ -Dimethylphenethylamin (Metamfetamin), ( $\pm$ )-6-Dimethylamino-4,4-diphenyl-3-heptanon (Methadon), 2-Methyl-3-*o*-tolyl-4(3*H*)-chinazolinon (Methaqualon), Methyl-[2-phenyl-2-(2-piperidyl)acetat] (Methylphenidat), 5-Ethyl-1-methyl-5-phenylbarbitursäure (Methylphenobarbital), 3,3-Diethyl-5-methyl-2,4-piperidindion (Methypylon), Metopon, 8-Chlor-6-(2-fluorphenyl)-1-methyl-4*H*-imidazo[1,5-*a*][1,4]benzodiazepin (Midazolam), 2-(Benzhydrylsulfinyl)acetamid (Modafinil), 4,5 $\alpha$ -Epoxy-17-methyl-7-morphinen-3,6 $\alpha$ -diol (Morphin), Myrophin, ( $\pm$ )-*trans*-3-(1,1-Dimethylheptyl)-7,8,10,10 $\alpha$ -tetrahydro-1-hydroxy-6,6-dimethyl-6*H*-dibenzo [*b*,*d*]pyran-9(6 $\alpha$ *H*)-on (Nabilon), Nalbuphen, Nalorphin, Narcein, Nicomorphin, 1-Methyl-7-nitro-5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Nimetazepam), 7-Nitro-5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Nitrazepam), 7-Chlor-5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Nordazepam), Norlevorphanol, 6-Dimethylamino-4,4-diphenyl-3-hexanon (Normethadon), Normorphin, Norpipanon, der geronnene Saft der zur Art *Papaver somniferum* gehörenden Pflanzen (Opium), 7-Chlor-3-hydroxy-5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Oxazepam), (*cis-trans*)-10-Chlor-2,3,7,11b-tetrahydro-2-methyl-11b-phenyloxazolo[3,2-*d*][1,4] benzodiazepin-6-(5*H*)-on (Oxazolam), 4,5 $\alpha$ -Epoxy-14-hydroxy-3-methoxy-17-methyl-6-morphinanon (Oxycodon), Oxymorphon, Pflanzen und Pflanzenteile der zur Art *Papaver somniferum* (einschließlich der Unterart *setigerum*) gehörenden Pflanzen (*Papaver somniferum*), *Papaveretum*, 2-Imino-5-phenyl-4-oxazolidinon (Pernolin), 1,2,3,4,5,6-Hexahydro-6,11-dimethyl-3-(3-methyl-2-butenyl)-2,6-methano-3-benzazocin-8-ol (Pentazocin), 5-Ethyl-5-(1-methylbutyl)-barbitursäure (Pentobarbital), Ethyl-(1-methyl-4-phenyl-4-piperidincarboxylat) (Pethidin), Phenadoxon, Phenomorphan, Phenazocin, Phenoperidin, Piminodin, Pholcodein, 3-Methyl-2-phenylmorpholin (Phenmetrazin), 5-Ethyl-5-phenylbarbitursäure (Phenobarbital),  $\alpha$ , $\alpha$ -Dimethylphenethylamin (Phentermin), 7-Chlor-5-phenyl-1-(2-propinyl)-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Pinazepam),  $\alpha$ -(2-Piperidyl)benzhydrylalkohol (Pipradrol), 1'-(3-Cyan-3,3-diphenylpropyl)[1,4'-bipiperidin]-4'-carboxamid (Piritramid), 7-Chlor-1-(cyclopropylmethyl)-5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Prazepam), Profadol, Proheptazin, Promedol, Properidin, Propoxyphen, *N*-(1-Methyl-2-piperidinoethyl)-*N*-

(2-pyridyl)propionamid, Methyl{3-[4-methoxycarbonyl-4-(*N*-phenylpropanamido)piperidino]propanoat} (Remifentanil), 5-*sec*-Butyl-5-ethylbarbitursäure (Secbutabarbital), 5-Allyl-5-(1-methylbutyl)-barbitursäure (Secobarbital), *N*-{4-Methoxymethyl-1-[2-(2-thienyl)ethyl]-4-piperidyl}propionanilid (Sufentanil), 7-Chlor-2-hydroxy-methyl-5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Temazepam), 7-Chlor-5-(1-cyclohexenyl)-1-methyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Tetrazepam), Ethyl-(2-dimethylamino-1-phenyl-3-cyclohexen-1-carboxylat) (Tilidin (cis und trans)), Tramadol, 8-Chlor-6-(2-chlorphenyl)-1-methyl-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,4]benzodiazepin (Triazolam), 5-(1-Methylbutyl)-5-vinylbarbitursäure (Vinylbital), (1*R*\*,2*R*\*)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol, (1*R*, 2*R*, 4*S*)-2-[Dimethylamino)methyl-4-(*p*-fluorbenzyloxy)-1-(*m*-methoxyphenyl)cyclohexanol, (1*R*, 2*R*)-3-(2-Dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-phenol, (1*S*, 2*S*)-3(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol, (2*R*, 3*R*)-1-Dimethylamino-3(3-Methoxy-phenyl)-2-methyl-pentan-3-ol, (1*RS*, 3*RS*, 6*RS*)-6-Dimethylaminomethyl-1-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexan-1,3-diol, 3-(2-Dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)-phenyl 2-(4-isobutyl-phenyl)-propionat, 3-(2-Dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)phenyl 2-(6-methoxy-naphthalen-2-yl)-propionat, 3-(2-Dimethylaminomethyl-cyclohex-1-enyl)-phenyl 2-(4-isobutyl-phenyl)-propionat, 3-(2-Dimethylaminomethyl-cyclohex-1-enyl)-phenyl 2-(6-methoxy-naphthalen-2-yl)-propionat, (RR-SS)-2-Acetoxy-4-trifluoromethyl-benzoesäure 3-(2-dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)-phenyl ester, (RR-SS)-2-Hydroxy-4-trifluoromethyl-benzoesäure 3-(2-dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)-phenyl ester, (RR-SS)-4-Chloro-2-hydroxy-benzoesäure 3-(2-dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)-phenyl ester, (RR-SS)-2-Hydroxy-4-methyl-benzoesäure 3-(2-dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)-phenyl ester, (RR-SS)-2-Hydroxy-4-methoxy-benzoesäure 3-(2-dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)-phenyl-ester, (RR-SS)-2-Hydroxy-5-nitro-benzoesäure 3-(2-dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)-phenyl ester, (RR-SS)-2',4'-Difluoro-3-hydroxy-biphenyl-4-carbonsäure 3-(2-dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)-phenyl ester sowie für entsprechende stereoisomere Verbindungen, jeweils deren entsprechende Derivate, insbesondere Ester oder Ether, und jeweils deren physiologisch verträgliche Verbindungen, insbesondere deren Salze und Solvate.

Die Verbindungen (1*R*\*,2*R*\*)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol, (1*R*, 2*R*, 4*S*)-2-[Dimethylamino)methyl-4-(*p*-fluorbenzyloxy)-1-(*m*-



methoxyphenyl)cyclohexanol oder deren stereoisomere Verbindungen oder deren physiologisch verträgliche Verbindungen, insbesondere deren Hydrochloride, deren Derivate, wie Ester oder Ether sowie Verfahren zu ihrer Herstellung sind beispielsweise aus EP-A-693475 bzw. EP-A-780369 bekannt. Die entsprechenden Beschreibungen werden hiermit als Referenz eingeführt und gelten als Teil der Offenbarung.

Zur Erzielung der notwendigen Bruchfestigkeit der erfindungsgemäßen Darreichungsform werden mindestens ein synthetisches oder natürliches Polymer (C) mit einer Bruchfestigkeit, gemessen nach der in der vorliegenden Anmeldung offenbarten Methode, von mindestens 500 N eingesetzt. Bevorzugt wird hierfür mindestens ein Polymeres ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Polymethylenoxid, Polyethylenoxid, Polypropylenoxid, Polyethylen, Polypropylen, Polyvinylchlorid, Polycarbonat, Polystyrol, Polyacrylat, deren Copolymerisate, und Mischungen aus mindestens zwei der genannten Polymeren eingesetzt. Die Polymeren zeichnen sich durch ein Molekulargewicht von mindestens 0,5 Mio., bestimmt durch rheologische Messungen, aus. Ganz besonders bevorzugt sind thermoplastische Polyalkylenoxide, wie Polyethylenoxide, mit einem Molekulargewicht von mindestens 0,5 Mio., vorzugsweise bis 15 Mio., bestimmt durch rheologische Messungen. Diese Polymeren weisen eine Viskosität bei 25 °C von 4500 bis 17600 cP, gemessen an einer 5 Gew.% wässrigen Lösung mit Hilfe eines Brookfield Viskosimeter, Model RVF (Spindel Nr. 2 / Rotationsgeschwindigkeit 2 rpm), von 400 bis 4000 cP, gemessen an einer 2 Gew.% wässrigen Lösung mit Hilfe des genannten Viskosimeters (Spindel Nr. 1 bzw. 3 / Rotationsgeschwindigkeit 10 rpm) bzw. von 1650 bis 10000 cP, gemessen an einer 1 Gew.% wässrigen Lösung mit Hilfe des genannten Viskosimeters (Spindel Nr. 2 / Rotationsgeschwindigkeit 2 rpm) auf.

Die Polymeren werden als Pulver eingesetzt.

Des weiteren können zusätzlich zur Erzielung der notwendigen Bruchfestigkeit der erfindungsgemäßen Darreichungsform mindestens ein natürliches oder synthetisches Wachs (D) mit einer Bruchfestigkeit, gemessen nach der in der vorliegenden Anmeldung offenbarten Methode von mindestens 500 N eingesetzt

werden. Bevorzugt sind die Wachse mit einem Erweichungspunkt von mindestens 60°C. Besonders bevorzugt sind Carnaubawachs und Bienenwachs. Ganz besonders bevorzugt ist Carnaubawachs. Carnaubawachs ist ein natürliches Wachs, das aus den Blättern der Carnaubapalme gewonnen wird und einen Erweichungspunkt  $\geq 80^\circ\text{C}$  aufweist. Beim zusätzlichen Einsatz der Wachskomponente wird diese zusammen mit wenigstens einem Polymeren (C) in solchen Mengen eingesetzt, dass die Darreichungsform eine Bruchfestigkeit von mindestens 500 N aufweist.

Die erfindungsgemäßen Darreichungsformen zeichnen sich dadurch aus, dass sie aufgrund ihrer Härte nicht zu pulverisieren, z. B. durch Mörsern sind. Ein oraler, parenteraler, insbesondere intravenöser oder nasaler Missbrauch ist dadurch praktisch ausgeschlossen. Um jedoch jeden möglichen Missbrauch bei einer Zerkleinerung und /oder bei einer dennoch ggf. durch außergewöhnliche Krafteinwirkung auftretende Pulverisierung der erfindungsgemäßen Darreichungsformen vorzubeugen, können die erfindungsgemäßen Darreichungsformen in einer bevorzugten Ausführungsform als Hilfsstoffe (B) weitere missbrauchs-erschwerende bzw. -verhindernde Mittel enthalten.

So kann die erfindungsgemäße, gegen Missbrauch gesicherte Darreichungsform, die neben einem oder mehreren Wirkstoffen mit Missbrauchspotential mindestens einem härtebildenden Polymer (C) und ggf. mindestens einen Wachs (D) noch wenigstens eine der nachfolgenden Komponenten (a)-(e) als Hilfsstoffe (B) aufweist:

- (a) wenigstens einen den Nasen- und/oder Rachenraum reizenden Stoff,
- (b) wenigstens ein viskositätserhöhendes Mittel, das in einem mit Hilfe einer notwendigen Mindestmenge an einer wässrigen Flüssigkeit aus der Darreichungsform gewonnenen Extrakt ein Gel bildet, welches vorzugsweise beim Einbringen in eine weitere Menge einer wässrigen Flüssigkeit visuell unterscheidbar bleibt,
- (c) wenigstens einen Antagonisten für jeden der Wirkstoffe mit Missbrauchspotential,

- (d) wenigstens ein Emetikum.
- (e) wenigstens einen Farbstoff als aversives Mittel
- (f) wenigstens einen Bitterstoff

Die Komponenten (a) bis (f) sind jeweils für sich allein zusätzlich zur Sicherung der erfindungsgemäßen Darreichungsform gegen Missbrauch geeignet. So eignet sich die Komponente (a) bevorzugt zur Sicherung gegen nasalen, oralen und/oder parenteralen, vorzugsweise intravenösen, Missbrauch, die Komponente (b) bevorzugt gegen parenteralen, besonders bevorzugt intravenösen und/oder nasalen Missbrauch, die Komponente (c) bevorzugt gegen nasalen und/oder parenteralen, besonders bevorzugt intravenösen, Missbrauch, die Komponente (d) vorzugsweise gegen parenteralen, besonders bevorzugt intravenösen, und/oder oralen und/oder nasalen Missbrauch, die Komponente (e) als visuelles Abschreckungsmittel gegen oralen oder parenteralen Missbrauch und die Komponente (f) gegen oralen oder nasalen Missbrauch. Durch die erfindungsgemäße Mitverwendung von wenigstens einer der vorstehend genannten Komponenten, gelingt es, bei erfindungsgemäßen Darreichungsformen noch effektiver gegen Missbrauch vorzubeugen.

In einer Ausführungsform kann die erfindungsgemäße Darreichungsform auch zwei oder mehrere der Komponenten (a)-(f) in einer Kombination aufweisen, vorzugsweise (a), (b) und ggf. (c) und/oder (f) und/oder (e) bzw. (a), (b) und ggf. (d) und/oder (f) und/oder (e).

In einer weiteren Ausführungsform kann die erfindungsgemäße Darreichungsform sämtliche Komponenten (a)-(f) aufweisen.

Sofern die erfindungsgemäße Darreichungsform gegen Missbrauch die Komponente (a) umfaßt, kommen als den Nasen- und/oder Rachenraum reizende Stoffe erfindungsgemäß sämtliche Stoffe in Betracht, die bei entsprechender Applikation über den Nasen- und/oder Rachenraum eine Reaktion des Körpers hervorrufen, die entweder für den Mißbraucher so unangenehm ist, daß der die Applikation nicht

weiter fortsetzen will oder kann, z.B. ein Brennen, oder die auf physiologische Art und Weise einer Aufnahme des entsprechenden Wirkstoffes entgegenwirken, z.B. über eine vermehrte nasale Sekretbildung oder Niesen. Diese üblicherweise den Nasen- und/oder Rachenraum reizenden Stoffe können auch bei parenteraler, insbesondere intravenöser, Applikation ein sehr unangenehmes Gefühl bis hin zu unerträglichen Schmerzen verursachen, so daß der Mißbraucher die Einnahme nicht länger fortsetzen will oder kann.

Besonders geeignete, den Nasen- und/oder Rachenraum reizende Stoffe sind solche Stoffe, die ein Brennen, einen Juckreiz, einen Niesreiz, eine vermehrte Sekretbildung oder eine Kombination mindestens zweier dieser Reize verursachen. Entsprechende Stoffe und deren üblicherweise einzusetzenden Mengen sind dem Fachmann an sich bekannt oder können durch einfache Vorversuche ermittelt werden.

Der den Nasen- und/oder Rachenraum reizende Stoff der Komponente (a) basiert vorzugsweise auf einem oder mehreren Inhaltsstoffen oder einem oder mehreren Pflanzenteilen wenigstens einer Scharfstoffdroge.

Entsprechende Scharfstoffdrogen sind dem Fachmann an sich bekannt und werden beispielsweise in "Pharmazeutische Biologie - Drogen und ihre Inhaltsstoffe" von Prof. Dr. Hildebert Wagner, 2., bearbeitete Auflage, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart-New York, 1982, Seiten 82 ff., beschrieben. Die entsprechende Beschreibung wird hiermit als Referenz eingeführt und gilt als Teil der Offenbarung.

Vorzugsweise kann die erfindungsgemäße Darreichungsform die Pflanzenteile der entsprechenden Scharfstoffdrogen in einer Menge von 0,01 bis 30 Gew.-%, besonders bevorzugt 0,1 bis 0,5 Gew.-%, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Darreichungseinheit, enthalten.

Kommen ein oder mehrere Inhaltsstoffe entsprechender Scharfstoffdrogen zum Einsatz, beträgt deren Menge in einer erfindungsgemäßen Darreichungseinheit bevorzugt 0,001 bis 0,005 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Darreichungseinheit.

Unter Darreichungseinheit wird eine separate bzw. separierbare Dosiseinheit, wie z. B. eine Tablette oder eine Kapsel, verstanden.



Vorzugsweise kann der erfindungsgemäßen Darreichungsform als Komponente (a) einer oder mehrere Inhaltsstoffe wenigstens einer Scharfstoffdroge, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus *Allii sativi Bulbus*, *Asari Rhizoma* c. *Herba*, *Calami Rhizoma*, *Capsici Fructus* (Paprika), *Capsici Fructus acer* (Cayennepfeffer), *Curcumae longae Rhizoma*, *Curcumae xanthorrhizae Rhizoma*, *Galangae Rhizoma*, *Myristicae Semen*, *Piperis nigri Fructus* (Pfeffer), *Sinapis albae* (Erucae) *Semen*, *Sinapis nigri Semen*, *Zedoariae Rhizoma* und *Zingiberis Rhizoma*, besonders bevorzugt aus der Gruppe bestehend aus *Capsici Fructus* (Paprika), *Capsici Fructus acer* (Cayennepfeffer) und *Piperis nigri Fructus* (Pfeffer), hinzugefügt werden.

Bei den Inhaltsstoffen der Scharfstoffdrogen handelt es sich bevorzugt um o-Methoxy(Methyl)-phenol-Verbindungen, Säureamid-Verbindungen, Senföle oder Sulfidverbindungen oder um davon abgeleiteten Verbindungen.

Besonders bevorzugt ist wenigstens ein Inhaltsstoff der Scharfstoffdrogen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Myristicin, Elemicin, Isoeugenol,  $\beta$ -Asaron, Safrol, Gingerolen, Xanthorrhizol, Capsaicinoiden, vorzugsweise Capsaicin, Capsaicin-Derivate, wie N-vanillyl -9E-octadecenamid, Dihydrocapsaicin, Nordihydrocapsaicin, Homocapsaicin, Norcapsaicin, und Nomorcapsaicin, Piperin, vorzugsweise trans-Piperin, Glucosinolaten, vorzugsweise auf Basis von nichtflüchtigen Senfölen, besonders bevorzugt auf Basis von p-Hydroxybenzylsenfö, Methylmercaptosenfö oder Methylsulfonylsenfö, und von diesen Inhaltsstoffen abgeleiteten Verbindungen.

Eine weitere Möglichkeit bei der erfindungsgemäßen Darreichungsform gegen Missbrauch vorzubeugen, besteht darin, wenigstens ein viskositätserhöhendes Mittel als weitere Missbrauchs-verhindernde Komponente (b) der Darreichungsform zuzusetzen, das in einem mit Hilfe einer notwendigen Mindestmenge an einer wässrigen Flüssigkeit aus der Darreichungsform gewonnenen Extrakt ein Gel bildet, das kaum gefahrlos applizierbar ist und vorzugsweise beim Einbringen in eine weitere Menge einer wässrigen Flüssigkeit visuell unterscheidbar bleibt.

Visuelle Unterscheidbarkeit im Sinne der vorliegenden Erfindung bedeutet, dass das mit Hilfe einer notwendigen Mindestmenge an wässriger Flüssigkeit gebildete,

Wirkstoff-haltige Gel beim Einbringen vorzugsweise mit Hilfe einer Injektionsnadel, in eine weitere Menge wässriger Flüssigkeit von 37°C im wesentlichen unlöslich und zusammenhängend bleibt und nicht auf einfache Weise so dispergiert werden kann, dass eine parenterale, insbesondere intravenöse, gefahrlose Applikation möglich ist. Vorzugsweise beträgt die Dauer der visuellen Unterscheidbarkeit wenigstens eine Minute, vorzugsweise mindestens 10 Minuten.

Die Viskositätserhöhung des Extrakts führt dazu, dass dessen Nadelgängigkeit bzw. Spritzbarkeit erschwert oder sogar unmöglich gemacht wird. Sofern das Gel visuell unterscheidbar bleibt, bedeutet dies, dass das erhaltene Gel beim Einbringen in eine weitere Menge wässriger Flüssigkeit, z.B. durch Einspritzen in Blut, zunächst in Form eines weitgehend zusammenhängenden Fadens erhalten bleibt, der zwar durch mechanische Einwirkung in kleinere Bruchstücke zerteilt, nicht aber so dispergiert oder sogar gelöst werden kann, daß eine parenterale, insbesondere intravenöse, Applikation gefahrlos möglich ist. In Kombination mit mindestens einer ggf. vorhandenen Komponente (a) bis (e) führt dies zusätzlich zu unangenehmen Brennen, Erbrechen, schlechtem Geschmack und/oder zur visuellen Abschreckung.

Eine intravenöse Applikation eines entsprechenden Gels würde daher mit großer Wahrscheinlichkeit zur Verstopfung von Gefäßen, verbunden mit schweren Embolien bis hin zum Tod des Mißbrauchers führen.

Zur Überprüfung, ob ein viskositätserhöhendes Mittel als Komponente (b) zur Anwendung in der erfindungsgemäßen Darreichungsform geeignet ist, wird der Wirkstoff mit dem viskositätserhöhenden Mittel gemischt und in 10 ml Wasser bei einer Temperatur von 25 °C suspendiert. Bildet sich hierbei ein Gel, welches den obenstehend genannten Bedingungen genügt, eignet sich das entsprechende viskositätserhöhende Mittel zur Missbrauchs-Vorbeugung bzw. – Verhinderung bei den erfindungsgemäßen Darreichungsformen.

Sofern der erfindungsgemäßen Darreichungsform die Komponente (b) hinzugefügt wird, kommen vorzugsweise eine oder mehrere viskositätserhöhende Mittel zum Einsatz, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus mikrokristalliner Cellulose mit 11 Gew.-% Carboxymethylcellulose-Natrium (Avicel® RC 591),

Carboxymethylcellulose-Natrium (Blanose<sup>®</sup>, CMC-Na C300P<sup>®</sup>, Frimulsion BLC-5<sup>®</sup>, Tylose C300 P<sup>®</sup>), Polyacrylsäure (Carbopol<sup>®</sup> 980 NF, Carbopol<sup>®</sup> 981), Johannisbrotkernmehl (Cesagum<sup>®</sup> LA-200, Cesagum<sup>®</sup> LID/150, Cesagum<sup>®</sup> LN-1), Pektine wie Citrus-Pectin (Cesapectin<sup>®</sup> HM Medium Rapid Set), Apfelpektin, Pektin aus Zitronenschale, Wachsmaisstärke (C\*Gel 04201<sup>®</sup>), Natriumalginat (Frimulsion ALG (E401)<sup>®</sup>), Guarkernmehl (Frimulsion BM<sup>®</sup>, Polygum 26/1-75<sup>®</sup>), Iota-Carrageen (Frimulsion D021<sup>®</sup>), Karaya Gummi, Gellangummi (Kelcogel F<sup>®</sup>, Kelcogel LT100<sup>®</sup>), Galaktomannan (Meyprogat 150<sup>®</sup>), Tarakernmehl (Polygum 43/1<sup>®</sup>), Propylenglykoalginat (Protanal-Ester SD-LB<sup>®</sup>), , Natrium-Hyaluronat, Tragant, Taragummi (Vidogum SP 200<sup>®</sup>), fermentiertes Polysaccharid- Welan Gum (K1A96), Xanthan-Gummi (Xantural 180<sup>®</sup>). Xanthane sind besonders bevorzugt. Die in Klammern angegebenen Bezeichnungen sind die Handelsnamen, unter denen die jeweiligen Materialien am Markt geführt sind. Im allgemeinen ist eine Menge von 0,1 bis 5 Gew.% der/des genannten viskositätserhöhenden Mittels ausreichend, um die vorstehend genannten Bedingungen zu erfüllen.

Die viskositätserhöhenden Mittel der Komponente (b), sofern vorgesehen, liegen in der erfindungsgemäßen Darreichungsform bevorzugt in Mengen von  $\geq 5$  mg pro Darreichungseinheit, d.h. pro Dosiereinheit vor.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung kommen als Komponente (b) solche viskositätserhöhenden Mittel zum Einsatz, die bei der Extraktion aus der Darreichungsform mit der notwendigen Mindestmenge an wässriger Flüssigkeit ein Gel bilden, das Luftblasen einschließt. Die so erhaltenen Gele zeichnen sich durch ein trübes Erscheinungsbild aus, durch das der potentielle Mißbraucher zusätzlich optisch gewarnt und von dessen parenteraler Applikation abgehalten wird.

Es ist auch möglich, die viskositätserhöhenden Mittel und die übrigen Bestandteile in räumlich voneinander getrennter Anordnung in der erfindungsgemäßen Darreichungsform zu formulieren.

Des weiteren kann die erfindungsgemäße Darreichungsform zur Vorbeugung und Sicherung gegen Missbrauch die Komponente (c) aufweisen, nämlich einen oder mehrere Antagonisten für den Wirkstoff bzw. die Wirkstoffe mit Missbrauchspotential, wobei die Antagonistenmenge vorzugsweise räumlich getrennt von den übrigen Bestandteilen der erfindungsgemäßen Darreichungsform vorliegen und keine Wirkung bei bestimmungsgemäßer Verwendung entfalten.

Geeignete Antagonisten zur Verhinderung des Mißbrauchs der Wirkstoffe sind dem Fachmann an sich bekannt und können als solche oder in Form entsprechender Derivate, insbesondere Ester oder Ether, oder jeweils in Form entsprechender physiologisch verträglicher Verbindungen, insbesondere in Form ihrer Salze oder Solvate in der erfindungsgemäßen Darreichungsform vorliegen.

Sofern der in der Darreichungsform vorliegende Wirkstoff ein Opiat oder ein Opioid ist, kommt als Antagonist bevorzugt ein Antagonist ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Naloxon, Naltrexon, Nalmefen, Nalid, Nalmexon, Nalorphin oder Naluphin, jeweils ggf. in Form einer entsprechenden physiologisch verträglichen Verbindung, insbesondere in Form einer Base, eines Salzes oder Solvates, zum Einsatz. Vorzugsweise werden die entsprechenden Antagonisten, sofern eine Ausrüstung mit der Komponente (c) vorgesehen ist, in einer Menge von  $\geq 10$  mg, besonders bevorzugt in einer Menge von 10 bis 100 mg, ganz besonders bevorzugt in einer Menge von 10 bis 50 mg auf pro Darreichungsform, d.h. pro Dosiereinheit eingesetzt.

Weist die erfindungsgemäße Darreichungsform als Wirkstoff ein Stimulanz auf, ist der Antagonist bevorzugt ein Neuroleptikum, vorzugsweise wenigstens eine Verbindung ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Haloperidol, Promethacin, Fluophenozin, Perphenazin, Levomepromazin, Thioridazin, Perazin, Chlorpromazin, Chlorprotheaxin, Zucklopantexol, Flupentexol, Prithipendyl, Zotepin, Penperidol, Piparmeron, Melperol und Bromperidol.

Vorzugsweise weist die erfindungsgemäße Darreichungsform diese Antagonisten in einer üblichen, dem Fachmann bekannten therapeutischen Dosierung, besonders



bevorzugt in einer gegenüber der üblichen Dosierung verdoppelten bis verdreifachten Menge pro Dosiereinheit auf.

Sofern die Kombination zur Vorbeugung und Sicherung der erfindungsgemäßen Darreichungsform gegen Mißbrauch die Komponente (d) umfaßt, kann sie wenigstens ein Emetikum aufweisen, das vorzugsweise in einer räumlich getrennten Anordnung von den übrigen Komponenten der erfindungsgemäßen Darreichungsform vorliegen und bei bestimmungsgemäßer Anwendung keine Wirkung im Körper entfalten sollte.

Geeignete Emetika zur Verhinderung des Missbrauchs eines Wirkstoffs sind dem Fachmann an sich bekannt und können als solche oder in Form entsprechender Derivate, insbesondere Ester oder Ether, oder jeweils in Form entsprechender physiologisch verträglicher Verbindungen, insbesondere in Form ihrer Salze oder Solvate in der erfindungsgemäßen Darreichungsform vorliegen.

In der erfindungsgemäßen Darreichungsform kann bevorzugt ein Emetikum auf Basis eines oder mehrerer Inhaltsstoffe von *Radix Ipecacuanhae* (Brechwurzel), vorzugsweise auf Basis des Inhaltsstoffes Emetin, in Betracht, wie sie z.B. in „Pharmazeutische Biologie – Drogen und ihre Inhaltsstoffe“ von Prof. Dr. Hildebert Wagner, 2., bearbeitete Auflage, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York 1982 beschrieben werden. Die entsprechende Literaturbeschreibung wird hiermit als Referenz eingeführt und gilt als Teil der Offenbarung.

Vorzugsweise kann die erfindungsgemäße Darreichungsform als Komponente (d) das Emetikum Emetin aufweisen, bevorzugt in einer Menge von  $\geq 10$  mg, besonders bevorzugt  $\geq 20$  mg und ganz besonders bevorzugt in einer Menge von  $\geq 40$  mg pro Darreichungsform, d.h. Dosiereinheit.

Ebenfalls bevorzugt kann als Emetikum Apomorphin in der erfindungsgemäßen Missbrauchssicherung zum Einsatz kommen, vorzugsweise in einer Menge von vorzugsweise  $\geq 3$  mg, besonders bevorzugt  $\geq 5$  mg und ganz besonders bevorzugt  $\geq 7$  mg pro Dosiereinheit.

Sofern die erfindungsgemäße Darreichungsform die Komponente (e) als weiteren missbrauchsverhindernden Hilfsstoff enthält, so wird durch den Einsatz eines solchen Farbstoffes, insbesondere bei dem Versuch, den Wirkstoff für eine parenterale, vorzugsweise intravenöse Applikation, zu extrahieren, eine intensive Farbgebung einer entsprechenden wässrigen Lösung hervorgerufen, die zur Abschreckung beim potentiellen Missbraucher führen kann. Auch ein oraler Missbrauch, der üblicherweise über eine wässrige Extraktion des Wirkstoffes eingeleitet wird, kann durch diese Farbgebung verhindert werden. Geeignete Farbstoffe sowie die für die notwendige Abschreckungswirkung erforderlichen Mengen sind der WO 03/015531 zu entnehmen, wobei die entsprechende Offenbarung als Teil der vorliegenden Offenbarung gelten soll und hiermit als Referenz eingeführt wird.

Sofern die erfindungsgemäße Darreichungsform als weiteren missbrauchsverhindernden Hilfsstoff die Komponente (f) enthält, so wird durch diesen Zusatz von wenigstens einem Bitterstoff durch die damit eintretende Geschmacksverschlechterung der Darreichungsform der orale und/oder nasale Missbrauch zusätzlich verhindert.

Geeignete Bitterstoffe sowie die für den Einsatz wirksamen Mengen sind der US-2003/0064099 A1 zu entnehmen, deren entsprechende Offenbarung als Offenbarung der vorliegenden Anmeldung gelten soll und hiermit als Referenz eingeführt wird. Vorzugsweise eignen sich als Bitterstoffe Aromaöle, vorzugsweise Pfefferminzöl, Eukalyptusöl, Bittermandelöl, Menthol, Fruchtaromastoffe, vorzugsweise Aromastoffe von Zitronen, Orangen, Limonen, Grapefruit oder Mischungen davon, und/oder Denatonium-Benzoat.

Die erfindungsgemäße feste Darreichungsform eignet sich zur oralen oder rektalen, vorzugsweise zur oralen Einnahme. Die oral applizierbare, erfindungsgemäße Darreichungsform kann in multipartikulärer Form, bevorzugt in Form von Mikrotabletten, Mikrokapseln, Mikropellets, Granulaten, Sphäroiden, Perlen oder Pellets, ggf. in Kapseln abgefüllt oder zu Tabletten verpreßt, vorliegen. Vorzugsweise weisen die multipartikulären Formen eine Größe bzw. Größenverteilung im Bereich von 0,1 bis 3 mm, besonders bevorzugt im Bereich von 0,5 bis 2 mm auf. Je nach

gewünschter Darreichungsform werden ggf. auch die üblichen Hilfsstoffe (B) zur Formulierung der Darreichungsform mitverwendet.

Die erfindungsgemäß gegen Missbrauch gesicherte, feste Darreichungsform wird vorzugsweise hergestellt, indem die Komponenten (A), (B), (C) und/ggf. (D) und mindestens eine der ggf. vorhandenen weiteren missbrauchsverhindernden Komponenten (a) – (f) vermischt werden und die resultierende Mischung ggf. nach einer Granulierung durch Druck zu der Darreichungsform unter vorangehender, gleichzeitiger oder anschließender Wärmeeinwirkung geformt wird.

Die Mischung der Komponenten (A), (B), (C) und ggf. (D) sowie der ggf. vorhandenen weiteren Komponenten (a) – (f) erfolgt in einem dem Fachmann bekannten Mischgerät. Das Mischgerät kann beispielsweise ein Wälzmischer, Schüttelmischer, Schermischer oder Zwangsmischer sein.

Die resultierende Mischung wird vorzugsweise direkt durch Druckanwendung zu der erfindungsgemäßen Darreichungsform unter vorangehender, gleichzeitiger oder anschließender Wärmeeinwirkung geformt. Beispielsweise kann die Mischung durch Direkttablettierung zu Tabletten geformt werden. Bei einer Direkttablettierung unter gleichzeitiger Wärmeeinwirkung wird das Tablettierwerkzeug, d. h. Unterstempel, Oberstempel und Matrize, zumindest bis zur Erweichungstemperatur des Polymeren (C) kurz erhitzt und dabei verpreßt. Bei einer Direkttablettierung mit anschließender Wärmeeinwirkung werden die geformten Tabletten zumindest bis zur Erweichungstemperatur (Glasübergangstemperatur, Schmelztemperatur; Sintertemperatur) der Komponente (C) kurz erhitzt und wieder abgekühlt. Bei einer Direkttablettierung unter vorangehender Wärmeeinwirkung wird das zu verpreßende Gut unmittelbar vor der Tablettierung mindestens bis zur Erweichungstemperatur der Komponente (C) erhitzt und anschließend gepresst.

Die resultierende Mischung aus den Komponenten (A), (B), (C) und ggf. (D) sowie der ggf. vorhandenen Komponenten (a) bis (f) kann auch zuerst granuliert, und anschließend unter vorangehender, gleichzeitiger oder anschließender Wärmeeinwirkung zu der erfindungsgemäßen Darreichungsform geformt werden.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform liegt die erfindungsgemäße Darreichungsform in Form einer Tablette, einer Kapsel oder in Form eines oralen osmotischen therapeutischen Systems (OROS) vor, vorzugsweise wenn mindestens noch eine weitere missbrauchsverhindernde Komponente (a) – (f) vorhanden ist.

Sofern die Komponenten (c) und/oder (d) und/oder (f) in der erfindungsgemäßen Darreichungsform vorhanden sind, ist darauf zu achten, dass sie so formuliert oder so gering dosiert sind, daß sie bei bestimmungsgemäßer Applikation der Darreichungsform praktisch keine den Patienten oder die Wirksamkeit des Wirkstoffs beeinträchtigende Wirkung entfalten können.

Sofern die erfindungsgemäße Darreichungsform die Komponente (d) und/oder (f) enthält, ist die Dosierung so zu wählen, dass bei bestimmungsgemäßer oraler Applikation keine negative Wirkung hervorgerufen wird. Wird jedoch die vorgesehene Dosierung der Darreichungsform versehentlich, insbesondere durch Kinder, oder beim Missbrauch überschritten, wird Übelkeit bzw. Brechreiz bzw. schlechter Geschmack hervorgerufen. Die jeweilige Menge der Komponente (d) und/oder (f), die vom Patienten bei bestimmungsgemäßer oraler Applikation noch toleriert wird, kann vom Fachmann durch einfache Vorversuche ermittelt werden.

Sofern aber unabhängig von der praktisch nicht möglichen Pulverisierbarkeit der erfindungsgemäßen Darreichungsform zur Sicherung der Darreichungsform enthaltend die Komponenten (c) und/oder (d) und/oder (f) vorgesehen ist, sollten diese Komponenten bevorzugt in einer so hohen Dosierung zum Einsatz kommen, daß sie bei einer mißbräuchlichen Applikation der Darreichungsform eine intensive negative Wirkung beim Mißbraucher hervorrufen. Dies gelingt vorzugsweise durch eine räumliche Trennung zumindest des Wirkstoffes bzw. der Wirkstoffe von den Komponenten (c) und/oder (d) und/oder (f), wobei bevorzugt der Wirkstoff bzw. die Wirkstoffe in wenigstens einer Untereinheit (X) und die Komponenten (c) und/oder (d) und/oder (f) in wenigstens einer Untereinheit (Y) vorliegen, und wobei die Komponenten (c), (d) und (f) bei bestimmungsgemäßer Applikation der Darreichungsform bei Einnahme und/oder im Körper nicht ihre Wirkung entfalten und die übrigen Formulierungskomponenten insbesondere die Komponente (C) identisch sind.



Sofern die erfindungsgemäße Darreichungsform wenigstens 2 der Komponenten (c) und (d) bzw. (f) aufweist, können diese jeweils in derselben oder in verschiedenen Untereinheiten (Y) vorliegen. Vorzugsweise liegen, sofern vorhanden, alle Komponenten (c) und (d) und (f) in ein- und derselben Untereinheit (Y) vor.

Untereinheiten im Sinne der vorliegenden Erfindung sind feste Formulierungen, die jeweils neben üblichen, dem Fachmann bekannten Hilfsstoffen den (die) Wirkstoff(e), mindestens ein Polymer (C) und gegebenenfalls wenigstens eine der gegebenenfalls vorhandenen Komponenten (a) und/oder (b) und/oder (e) bzw. jeweils wenigstens ein Polymer (C) und den (die) Antagonist(en) und/oder das Emetikum (die Emetika) und/oder die Komponente (e) und/oder die Komponente (f) und gegebenenfalls wenigstens eine der gegebenenfalls vorhandenen Komponenten (a) und/oder (b) enthalten. Dabei ist darauf zu achten, dass jede der Untereinheiten nach dem vorstehend angegebenen Verfahren formuliert werden.

Ein wesentlicher Vorteil der getrennten Formulierung der Wirkstoffe von den Komponenten (c) bzw. (d) bzw. (f) in Untereinheiten (X) und (Y) der erfindungsgemäßen Darreichungsform besteht darin, dass bei ihrer bestimmungsgemäßen Applikation die Komponenten (c) und/oder (d) und/oder (f) bei Einnahme und/oder im Körper praktisch nicht freigesetzt werden oder nur in so geringen Mengen freigesetzt werden, dass sie keine den Patienten oder den Therapieerfolg beeinträchtigende Wirkung entfalten oder bei der Passage durch den Körper des Patienten nur an solchen Freisetzungsorten abgegeben werden, an denen eine für ihre Wirksamkeit ausreichende Resorption nicht gegeben ist. Vorzugsweise werden die Komponenten (c) und/oder (d) und/oder (f) bei bestimmungsgemäßer Applikation der Darreichungsform im Körper des Patienten praktisch nicht freigesetzt oder vom Patienten nicht wahrgenommen.

Der Fachmann versteht, dass diese vorstehend genannten Bedingungen in Abhängigkeit von den jeweils eingesetzten Komponenten (c), (d) und/oder (f) sowie der Formulierung der Untereinheiten bzw. der Darreichungsform variieren können. Die für die jeweilige Darreichungsform optimale Formulierung kann durch einfache

Vorversuche ermittelt werden. Entscheidend ist, dass die jeweiligen Untereinheiten das Polymer (C) enthalten und in der angegebenen Weise formuliert wurden.

Sollte es den Missbrauchern wider Erwarten gelingen, eine solche erfindungsgemäße Darreichungsform, welche die Komponenten (c) und/oder (e) und/oder (d) und/oder (f) in Untereinheiten (Y) aufweist, zum Zwecke der mißbräuchlichen Einnahme des Wirkstoffes zu zerkleinern und ein Pulver zu erhalten, das mit einem geeigneten Extraktionsmittel extrahiert wird, wird neben dem Wirkstoff auch die jeweilige Komponente (c) und/oder (e) und/oder (f) und/oder (d) in einer Form erhalten, in der sie von dem Wirkstoff nicht auf einfache Weise zu separieren ist, so dass sie bei der Applikation der manipulierten Darreichungsform, insbesondere bei oraler und/oder parenteraler Verabreichung, ihre Wirkung bei Einnahme und/oder im Körper entfaltet und zusätzlich eine der Komponente (c) und/oder (d) und/oder (f) entsprechende negative Wirkung beim Missbraucher hervorruft oder ein Versuch, den Wirkstoff zu extrahieren durch die Farbgebung abschreckt und so den Missbrauch der Darreichungsform verhindert.

Die Formulierung einer erfindungsgemäßen Darreichungsform, in der eine räumliche Trennung des Wirkstoffes bzw. der Wirkstoffe von den Komponenten (c), (d) und/oder (e), vorzugsweise durch Formulierung in verschiedenen Untereinheiten erfolgt ist, kann in vielfältiger Art und Weise erfolgen, wobei die entsprechenden Untereinheiten in der erfindungsgemäßen Darreichungsform jeweils in beliebiger räumlicher Anordnung zueinander vorliegen können, sofern die vorstehend genannten Bedingungen für die Freisetzung der Komponenten (c) und/oder (d) erfüllt sind.

Der Fachmann versteht, dass die ggf. auch vorliegenden Komponente(n) (a) und/oder (b) bevorzugt sowohl in den jeweiligen Untereinheiten (X) und (Y) als auch in Form von eigenständigen, den Untereinheiten (X) und (Y) entsprechenden Untereinheiten in der erfindungsgemäßen Darreichungsform formuliert werden können, so lange die Sicherung der Darreichungsform gegen den Missbrauch wie auch die Wirkstofffreisetzung bei bestimmungsgemäßer Applikation durch die Art der Formulierung nicht beeinträchtigt werden und das Polymer (C) mit formuliert und die Formulierung gemäß den vorstehend angegebenen Verfahren durchgeführt wird.

In einer bevorzugten Ausführungsform der erfindungsgemäßen Darreichungsform liegen die Untereinheiten (X) und (Y) in multipartikulärer Form vor, wobei Mikrotabletten, Mikrokapselfn, Mikropellets, Granulaten, Sphäroiden, Perlen oder Pellets bevorzugt sind und sowohl für die Untereinheit (X) als auch (Y) dieselbe Form, d.h. Gestaltung gewählt wird, damit keine Separierung der Untereinheiten (X) von (Y) durch mechanische Auslese möglich ist. Die multipartikulären Formen weisen bevorzugt eine Größe im Bereich von 0,1 bis 3 mm, vorzugsweise 0,5 bis 2 mm auf.

Die Untereinheiten (X) und (Y) in multipartikulärer Form können auch bevorzugt in eine Kapsel abgefüllt oder zu einer Tablette verpreßt werden, wobei die jeweiligen Endformulierungen dergestalt erfolgen, daß die Untereinheiten (X) und (Y) auch in der resultierenden Darreichungsform erhalten bleiben.

Die jeweiligen multipartikulären Untereinheiten (X) bzw (Y) mit identischer Formgebung sollten auch nicht visuell voneinander unterscheidbar sein, damit sie vom Mißbraucher nicht durch einfaches Sortieren voneinander separiert werden können. Dies kann beispielsweise durch das Aufbringen identischer Überzüge gewährleistet werden, die neben dieser Egalisierungsfunktion auch weitere Funktionen übernehmen können, wie z.B. die Retardierung eines oder mehrerer Wirkstoffe oder eine magensaftresistente Ausrüstung der jeweiligen Untereinheiten.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind die Untereinheiten (X) und (Y) jeweils schichtförmig zueinander angeordnet.

Bevorzugt sind hierfür die schichtförmigen Untereinheiten (X) und (Y) in der erfindungsgemäßen Darreichungsform vertikal oder horizontal zueinander angeordnet, wobei jeweils auch eine oder mehrere schichtförmige Untereinheiten (X) und eine oder mehrere schichtförmige Untereinheiten (Y) in der Darreichungsform vorliegen können, so daß neben den bevorzugten Schichtenfolgen (X)-(Y) bzw. (X)-(Y)-(X) beliebige andere Schichtenfolgen in Betracht kommen, ggf. in Kombination mit Schichten enthaltend die Komponenten (a) und/oder (b).



Ebenfalls bevorzugt ist eine erfindungsgemäße Darreichungsform, in der die Untereinheit (Y) einen Kern bildet, der von der Untereinheit (X) vollständig umhüllt wird, wobei zwischen diesen Schichten eine Trennschicht (Z) vorhanden sein kann. Ein entsprechender Aufbau eignet sich bevorzugt auch für die vorstehend genannten multipartikulären Formen, wobei dann beide Untereinheiten (X) und (Y) sowie eine ggf. vorhandene Trennschicht (C), die der erfindungsgemäßen Härteanforderung genügen muss, in ein- und derselben multipartikulären Form formuliert sind. In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der erfindungsgemäßen Darreichungsform bildet die Untereinheit (X) einen Kern, der von der Untereinheit (Y) umhüllt wird, wobei letztere wenigstens einen Kanal aufweist, der von dem Kern an die Oberfläche der Darreichungsform führt.

Zwischen einer Schicht der Untereinheit (X) und einer Schicht der Untereinheit (Y) kann die erfindungsgemäße Darreichungsform jeweils eine oder mehrere, vorzugsweise eine, ggf. quellbare Trennschicht (Z) zur räumlichen Trennung der Untereinheit (X) von (Y) aufweisen.

Sofern die erfindungsgemäße Darreichungsform die schichtförmigen Untereinheiten (X) und (Y) sowie eine ggf. vorhandene Trennschicht (Z) in einer zumindest teilweise vertikalen oder horizontalen Anordnung aufweist, liegt sie bevorzugt in Form einer Tablette, eines Coextrudats oder Laminats vor.

Hierbei kann in einer besonders bevorzugten Ausführungsform die freie Oberfläche der Untereinheit (Y) vollständig und ggf. zumindest ein Teil der freien Oberfläche der Untereinheit(en) (X) und ggf. zumindest ein Teil der freien Oberfläche der ggf. vorhandenen Trennschicht(en) (Z) mit wenigstens einer die Freisetzung der Komponente (c) und/oder (e) und/oder (d) und/oder (f) verhindernden Barrierschicht (Z') überzogen sein. Auch die Barrierschicht (Z') muss die erfindungsgemäßen Härtevoraussetzungen erfüllen.

Ebenfalls besonders bevorzugt ist eine Ausführungsform der erfindungsgemäßen Darreichungsform, die eine vertikale oder horizontale Anordnung der Schichten der Untereinheiten (X) und (Y) und wenigstens eine dazwischen angeordnete Push-Schicht (p) sowie ggf. eine Trennschicht (Z) aufweist, in der sämtliche freie



Oberflächen des aus den Untereinheiten (X) und (Y), der Push-Schicht und der ggf. vorhandenen Trennschicht (Z) bestehenden Schichtaufbaus mit einem semipermeablen Überzug (E) ausgerüstet sind, der für ein Freisetzungsmedium, d.h. üblicherweise eine physiologische Flüssigkeit, durchlässig, für den Wirkstoff und für die Komponente (c) und/oder (d) und/oder (f) im wesentlichen undurchlässig ist, und wobei dieser Überzug (E) im Bereich der Untereinheit (X) wenigstens eine Öffnung zur Freisetzung des Wirkstoffes aufweist.

Eine entsprechende Darreichungsform ist dem Fachmann beispielsweise unter der Bezeichnung orales osmotisches therapeutisches System (OROS), ebenso wie geeignete Materialien und Verfahren zu dessen Herstellung, u.a. aus US 4,612,008, US 4,765,989 und US 4,783,337 bekannt. Die entsprechenden Beschreibungen werden hiermit als Referenz eingeführt und gelten als Teil der Offenbarung.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform hat die Untereinheit (X) der erfindungsgemäßen Darreichungsform die Form einer Tablette, deren Steg und ggf. eine der beiden Grundflächen mit einer die Komponente (c) und/oder (d) und/oder (f) enthaltenden Barrierschicht (Z') bedeckt ist.

Der Fachmann versteht, dass die bei der Formulierung der erfindungsgemäßen Darreichungsform jeweils zum Einsatz kommenden Hilfsstoffe der Untereinheit(en) (X) bzw. (Y) sowie ggf. der vorhandenen Trennschicht(en) (Z) und/oder der Barrierschicht(en) (Z') in Abhängigkeit von deren Anordnung in der erfindungsgemäßen Darreichungsform, der Applikationsart sowie in Abhängigkeit von dem jeweiligen Wirkstoff der ggf. vorhandenen Komponenten (a) und/oder (b) und/oder (e) und der Komponente (c) und/oder (d) und/oder (f) variieren. Die Materialien, die über die jeweils erforderlichen Eigenschaften verfügen sind, dem Fachmann an sich bekannt.

Sofern die Freisetzung der Komponente (c) und/oder (d) und/oder (f) aus der Untereinheit (Y) der erfindungsgemäßen Darreichungsform mit Hilfe einer Umhüllung, vorzugsweise einer Barrierschicht, verhindert wird, kann die Untereinheit aus üblichen, dem Fachmann bekannten Materialien bestehen, sofern

sie wenigstens ein Polymer( C) zur Erfüllung der Härtebedingung der erfindungsgemäßen Darreichungsform enthält.

Ist eine entsprechende Barrierschicht (Z') zur Verhinderung der Freisetzung der Komponente (c) und/oder (d) und/oder (f) nicht vorgesehen, sind die Materialien der Untereinheiten so zu wählen, dass eine Freisetzung der jeweiligen Komponente (c) und/oder (d) aus der Untereinheit (Y) praktisch ausgeschlossen ist.

Bevorzugt können hierzu die nachstehend aufgeführten Materialien zum Einsatz kommen, die auch für den Aufbau der Barrierschicht geeignet sind. Müssen die Materialien für die Trennschicht und/oder Barrierschicht wenigstens ein Polymer (C) zur Erfüllung der Härtebedingungen enthalten.

Bevorzugte Materialien sind solche, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Alkylcellulosen, Hydroxyalkylcellulosen, Glucanen, Skleroglucanen, Mannanen, Xanthanen, Copolymeren aus Poly[bis(p-carboxyphenoxy)propan und Sebacinsäure, vorzugsweise in einem Molverhältnis von 20:80 (unter der Bezeichnung Polifeprosan 20<sup>®</sup> am Markt geführt), Carboxymethylcellulosen, Celluloseethern, Celluloseestern, Nitrocellulosen, Polymeren auf Basis von (Meth)acrylsäure sowie deren Estern, Polyamiden, Polycarbonaten, Polyalkylenen, Polyalkylenglykolen, Polyalkylenoxiden, Polyalkylenterephthalate, Polyvinylalkohole, Polyvinylether, Polyvinylester, halogenierte Polyvinyle, Polyglykolide, Polysiloxane sowie Polyurethane und deren Copolymeren.

Besonders geeignete Materialien können ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Methylcellulose, Ethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxybutylmethylcellulose, Celluloseacetat, Cellulosepropionat (von niederem, mittlerem oder erhöhtem Molekulargewicht), Celluloseacetatpropionat, Celluloseacetatbutyrat, Celluloseacetatphtalat, Carboxymethylcellulose, Celluloseetriacetat, Natrium-Cellulosesulfat, Polymethylmethacrylat, Polyethylmethacrylat, Polybutylmethacrylat, Polyisobutylmethacrylat, Polyhexylmethacrylat, Polyisodecylmethacrylat, Polylaurylmethacrylat, Polyphenylmethacrylat, Polymethylacrylat, Polyisopropylacrylat, Polyisobutylacrylat, Polyoctadecylacrylat, Polyethylen, Polyethylen niederer Dichte, Polyethylen hoher Dichte, Polypropylen,

Polyethylenglykol, Polyethylenoxid, Polyethylenterephthalat, Polyvinylalkohol, Polyvinylisobutylether, Polyvinylacetat und Polyvinylchlorid.

Besonders geeignete Copolymere können ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Copolymeren aus Butylmethacrylat und Isobutylmethacrylat, Copolymeren aus Methylvinylether und Maleinsäure mit erhöhtem Molekulargewicht, Copolymeren aus Methylvinylether und Maleinsäuremonoethylester, Copolymeren aus Methylvinylether und Maleinsäureanhydrid sowie Copolymeren aus Vinylalkohol und Vinylacetat.

Weitere, zur Formulierung der Barrierschicht besonders geeignete Materialien sind Stärke gefülltes Polycaprolacton (WO98/20073), aliphatische Polyesteramide (DE 19 753 534 A1, DE 19 800 698 A1, EP 0 820 698 A1), aliphatische und aromatische Polyesterurethane (DE 19822979), Polyhydroxyalkanoate, insbesondere Polyhydroxybutyrate, Polyhydroxyvalerate), Casein (DE 4 309 528), Polylactide und Copolylactide (EP 0 980 894 A1). Die entsprechenden Beschreibungen werden hiermit als Referenz eingeführt und gelten als Teil der Offenbarung.

Ggf. können die vorstehend genannten Materialien mit weiteren üblichen, dem Fachmann bekannten Hilfsstoffen, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Glycerylmonostearat, halbsynthetischen Triglyceridderivaten, halbsynthetischen Glyceriden, hydriertem Rizinusöl, Glycerylpalmitostearat, Glycerylbehenat, Polyvinylpyrrolidon, Gelatine, Magnesiumstearat, Stearinsäure, Natriumstearat, Talkum, Natriumbenzoat, Borsäure und kolloidalem Silica, Fettsäuren, substituierten Triglyceriden, Glyceriden, Polyoxyalkylenglykolen und deren Derivate abgemischt werden.

Sofern die erfindungsgemäße Darreichungsform eine Trennschicht (Z') aufweist, kann diese, ebenso wie die nicht umhüllte Untereinheit (Y) vorzugsweise aus den vorstehend, für die Barrierschicht beschriebenen Materialien bestehen. Der Fachmann versteht, daß auch über die Dicke der Trennschicht die Freisetzung des Wirkstoffes bzw. der Komponente (c) und/oder (d) aus der jeweiligen Untereinheit gesteuert werden kann.

Die erfindungsgemäße Darreichungsform kann einen oder mehrere Wirkstoffe zumindest teilweise in retardierter Form aufweisen, wobei die Retardierung mit Hilfe von üblichen, dem Fachmann bekannten Materialien und Verfahren erzielt werden kann, beispielsweise durch Einbetten des Wirkstoffes in eine retardierende Matrix oder durch das Aufbringen eines oder mehrerer retardierender Überzüge. Die Wirkstoffabgabe muß aber so gesteuert sein, daß die vorstehend genannten Bedingungen jeweils erfüllt sind, z.B. das bei bestimmungsgemäßer Applikation der Darreichungsform der Wirkstoff bzw. die Wirkstoffe praktisch komplett freigesetzt wird, bevor die ggf. vorhandenen Komponente (c) und/oder (d) eine beeinträchtigende Wirkung entfalten können.

Die kontrollierte Freisetzung aus der erfindungsgemäßen Darreichungsform wird vorzugsweise durch Einbettung des Wirkstoffes in eine Matrix erzielt. Die als Matrixmaterialien dienenden Hilfsstoffe kontrollieren die Wirkstofffreisetzung. Matrixmaterialien können beispielweise hydrophile, gelbildende Materialien sein, woraus die Wirkstofffreisetzung hauptsächlich durch Diffusion erfolgt, oder hydrophobe Materialien sein, woraus die Wirkstofffreisetzung hauptsächlich durch Diffusion aus den Poren in der Matrix erfolgt.

Als Matrixmaterialien können physiologisch verträgliche, hydrophile Materialien verwendet werden, welche dem Fachmann bekannt sind. Vorzugsweise werden als hydrophile Matrixmaterialien Polymere, besonders bevorzugt Celluloseether, Celluloseester und/oder Acrylharze verwendet. Ganz besonders bevorzugt werden als Matrixmaterialien Ethylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxymethylcellulose, Poly(meth)acrylsäure und/oder deren Derivate, wie deren Salze, Amide oder Ester eingesetzt.

Ebenfalls bevorzugt sind Matrixmaterialien aus hydrophoben Materialien, wie hydrophoben Polymeren, Wachsen, Fetten, langkettigen Fettsäuren, Fettalkoholen oder entsprechenden Estern oder Ethern oder deren Gemische. Besonders bevorzugt werden als hydrophobe Materialien Mono- oder Diglyceride von C12-C30-Fettsäuren und/oder C12-C30-Fettalkohole und/oder Wachse oder deren Gemische eingesetzt.



Es ist auch möglich, Mischungen der vorstehend genannten hydrophilen und hydrophoben Materialien als Matrixmaterialien einzusetzen.

Des weiteren können auch die Komponenten (C) und ggf. vorhandene Komponente (D), die zur Erzielung der erfindungsgemäß notwendigen Bruchfestigkeit von mindestens 500 N dienen als ggf. zusätzliche Matrixmaterialien dienen.

Sofern die erfindungsgemäße Darreichungsform zur oralen Applikation vorgesehen ist, kann sie bevorzugt auch einen magensaftresistenten Überzug aufweisen, der sich in Abhängigkeit vom pH-Wert der Freisetzungsumgebung auflöst.

Durch diesen Überzug kann erreicht werden, daß die erfindungsgemäße Darreichungsform den Magen trakt unaufgelöst passiert und der Wirkstoff erst im Darm trakt zur Freisetzung gelangt. Vorzugsweise löst sich der magensaftresistente Überzug bei einem pH-Wert zwischen 5 und 7,5 auf.

Entsprechende Materialien und Verfahren zur Retardierung von Wirkstoffen sowie zum Aufbringen magensaftresistenter Überzüge sind dem Fachmann beispielsweise aus „Coated Pharmaceutical Dosage Forms – Fundamentals, Manufacturing Techniques, Biopharmaceutical Aspects, Test Methods and Raw Materials“ von Kurt H. Bauer, K. Lehmann, Hermann P. Osterwald, Rothgang, Gerhart, 1. Auflage, 1998, Medpharm Scientific Publishers bekannt. Die entsprechende Literaturbeschreibung wird hiermit als Referenz eingeführt und gilt als Teil der Offenbarung.

#### **Methode zur Bestimmung der Bruchfestigkeit**

- A) Zur Überprüfung, ob ein Polymer als Komponente (C) eingesetzt werden kann, wird das Polymer zu einer Tablette mit einem Durchmesser von 10 mm und einer Höhe von 5mm mit einer Kraft von 150 N, bei einer Temperatur entsprechend mindestens dem Erweichungspunkt des Polymeren und bestimmt mit Hilfe eines DSC-Diagramms des Polymeren verpresst. Mit so hergestellten Tabletten wird gemäß der Methode zur Bestimmung der Bruchfestigkeit von Tabletten, veröffentlicht im Europäischen Arzneibuch 1997, Seite 143, 144, Methode Nr. 2.9.8. unter Einsatz der nachstehend aufgeführten Apparatur die Bruchfestigkeit bestimmt. Als Apparatur für die

Messung wird ein Universal Prüfmaschine aus der Serie 3300, Einsäulen-Tischmodell Nr. 3345 der Firma Instron<sup>®</sup> Canton Massachusetts, USA eingesetzt.

Als bruchfest bei einer bestimmten Krafteinwirkung werden auch die Tabletten eingestuft, bei denen kein Bruch feststellbar , aber ggf. eine plastische Verformung der Tablette durch die Krafteinwirkung erfolgt ist.

Bei der erfindungsgemäßen Darreichungsform, sofern sie als Tablette vorliegt, kann die Bruchfestigkeit nach derselben Meßmethode erfolgen.

Im folgenden wird die Erfindung anhand von Beispielen erläutert. Diese Erläuterungen sind lediglich beispielhaft und schränken den allgemeinen Erfindungsgedanken nicht ein.

### Beispiele:

In einer Reihe von Beispielen wurde Tramadolhydrochlorid als Wirkstoff verwendet. Tramadolhydrochlorid wurde, obwohl Tramadol kein Wirkstoff mit üblichem Mißbrauchspotential ist, da es nicht unter das Betäubungsmittelgesetz fällt, aber wodurch das experimenteller Arbeiten erleichtert wird. Tramadol ist außerdem ein Vertreter der Klasse der Opioide mit ausgezeichneter Wasserlöslichkeit.

### Beispiel 1

Komponenten	Pro Tablette	Gesamtansatz
Tramadolhydrochlorid	100 mg	100 g
Polyethylenoxid, NF, MFI (190°C bei 21,6 kg/10 min) <0,5 g MG 7 000 000 (Polyox WSR 303, Dow Chemicals)	200 mg	200 g
Gesamtgewicht	300 mg	300 g

Tramadolhydrochlorid und Polyethylenoxidpulver wurden in einem Freifallmischer gemischt. Ein Tablettierwerkzeug mit Oberstempel, Unterstempel und Matrize für Tabletten mit 10 mm Durchmesser und einem Wölbungsradius von 8 mm wurde in einem Heizschrank auf 80°C erhitzt. Mittels des erhitzten Werkzeugs wurden jeweils 300 mg der Pulvermischung verpreßt, wobei der Preßdruck für mindestens 15 s

aufrechterhalten wurde durch Einspannen des Tablettierwerkzeugs in einen Schraubstock.

Die Bruchfestigkeit der Tabletten wurde gemäß der angegebenen Methode mit der angegebenen Apparatur bestimmt. Bei einer Krafteinwirkung von 500 N trat kein Bruch der Tabletten auf.

Die Tablette konnte mit einem Hammer nicht zerkleinert werden. Dies war auch mit Hilfe von Mörser und Pistill nicht möglich.

Die in-vitro-Freisetzung des Wirkstoffs aus der Zubereitung wurde in der Blattrührerapparatur nach Pharm. Eur. bestimmt. Die Temperatur des Freisetzungsmediums betrug 37°C und die Umdrehungsgeschwindigkeit des Rührers 75 min<sup>-1</sup>. Zu Beginn der Untersuchung wurde jede Tablette in jeweils 600 ml künstlichen Magensaft pH 1,2 gegeben. Nach 30 Minuten wurde durch Zugabe von Lauge der pH-Wert auf 2,3 erhöht, nach weiteren 90 Minuten auf pH 6,5 und nach nochmals 60 weiteren Minuten auf pH 7,2. Die jeweils zu einem Zeitpunkt im Lösungsmedium befindliche freigesetzte Menge des Wirkstoffs wurde spektralphotometrisch bestimmt.

Zeit	Freigesetzte Menge
30 min	15 %
240 min	52 %
480 min	80 %
720 min	99 %

### Beispiel 2

Die Pulvermischung aus Beispiel 1 wurde in Portionen zu 300 mg auf 80°C erhitzt und in die Matrize des Tablettierwerkzeugs eingefüllt. Anschließend erfolgte die Verpressung. Die Tablette weist dieselben Eigenschaften wie die Tablette in Beispiel 1 auf.

### Beispiel 3

Rohstoff	Pro Tablette	Gesamtansatz
Tramadolhydrochlorid	50 mg	100 g
Polyethylenoxid, NF,	100 mg	200 g

MG 7 000 000 (Polyox WSR 303, Dow Chemicals)		
Gesamtgewicht	150 mg	300 g

Tramadolhydrochlorid und die vorstehend angegebenen Komponenten wurden in einem Freifallmischer gemischt. Ein Tablettierwerkzeug mit Oberstempel, Unterstempel und Matrize für Tabletten mit 7 mm Durchmesser wurde in einem Heizschrank auf 80°C erhitzt. Mittels des erhitzten Werkzeugs wurden jeweils 150 mg der Pulvermischung verpreßt, wobei der Preßdruck für mindestens 15 s durch Einspannen des Tablettierwerkzeugs in einen Schraubstock aufrechterhalten wurde.

Die Bruchfestigkeit der Tabletten wurde gemäß der angegebenen Methode mit Hilfe der angegebenen Apparatur bestimmt. Bei einer Krafteinwirkung von 500 N trat kein Bruch der Tabletten auf.

Die in-vitro-Freisetzung des Wirkstoffs wurde wie in Beispiel 1 bestimmt und betrug:

Zeit	Freigesetzte Menge
30 min	15 %
240 min	62 %
480 min	88 %
720 min	99 %

#### Beispiel 4

Rohstoff	Pro Tablette	Gesamtansatz
Tramadolhydrochlorid	100 mg	100 g
Polyethylenoxid, NF, MG 7 000 000 (Polyox WSR 303, Dow Chemicals)	180 mg	180 g
Xanthan, NF	20 mg	20 g
Gesamtgewicht	300 mg	300 g

Tramadolhydrochlorid, Xanthan und Polyethylenoxid wurden in einem Freifallmischer gemischt. Ein Tablettierwerkzeug mit Oberstempel, Unterstempel und Matrize für Tabletten mit 10 mm Durchmesser und einem Wölbungsradius von 8 mm wurde in einem Heizschrank auf 80°C erhitzt. Mittels des erhitzten Werkzeugs wurden jeweils 300 mg der Pulvermischung verpreßt, wobei der Preßdruck für mindestens 15 s



durch Einspannen des Tablettierwerkzeugs an einen Schraubstock aufrechterhalten wurde.

Die Bruchfestigkeit der Tabletten wurde gemäß der angegebenen Methode mit Hilfe der angegebenen Apparatur gemessen. Bei einer Krafteinwirkung von 500 N trat kein Bruch der Tabletten auf. Die Tabletten wurden etwas plastisch verformt.

Die in-vitro-Freisetzung des Wirkstoffs aus der Zubereitung wurde wie in Beispiel 1 bestimmt und betrug:

Zeit	Freigesetzte Menge
30 min	14 %
240 min	54 %
480 min	81 %
720 min	99 %

Die Tabletten konnten mit einem Messer in Stücke mit bis zu ca. 2 mm Kantenlänge zerschnitten werden. Eine weitere Zerkleinerung bis zur Pulverisierung war nicht möglich. Beim Versetzen der Stücke mit Wasser bildet sich ein hochviskoses Gel. Das Gel war nur sehr schwer durch eine Injektionskanüle von 0,9 mm zu pressen. Beim Einspritzen des Gels in Wasser mischte sich das Gel nicht spontan mit Wasser, sondern blieb visuell unterscheidbar.

### Beispiel 5

Rohstoff	Pro Tablette	Gesamtansatz
Tramadolhydrochlorid	50 mg	100 g
Polyethylenoxid, NF, MG 7 000 000 (Polyox WSR 303, Dow Chemicals)	90 mg	180 g
Xanthan, NF	10 mg	20 g
Gesamtgewicht	300 mg	300 g

Tramadolhydrochlorid, Xanthan und Polyethylenoxid wurden in einem Freifallmischer gemischt. Ein Tablettierwerkzeug mit Oberstempel, Unterstempel und Matrize für Oblongtabletten mit 10 mm Länge und 5 mm Breite wurde in einem Heizschrank auf 90°C erhitzt. Mittels des erhitzten Werkzeugs wurden jeweils 150 mg der

Pulvermischung verpreßt, wobei der Preßdruck für mindestens 15 s durch Einspannen des Tablettierwerkzeugs in einen Schraubstock aufrechterhalten.

Die Bruchfestigkeit der Tabletten wurde gemäß der angegebenen Methode mit Hilfe der angegebenen Apparatur gemessen. Bei einer Krafteinwirkung von 500 N trat kein Bruch der Tabletten auf. Die Tabletten wurden etwas plastisch verformt.

Die in-vitro-Freisetzung des Wirkstoffs aus der Zubereitung wurde wie in Beispiel 1 bestimmt und betrug:

Zeit	Freigesetzte Menge
30 min	22 %
120 min	50 %
240 min	80 %
360 min	90 %
480 min	99 %

Die Tabletten konnten zu Stückchen bis zu ca. 2 mm Kantenlänge zerschnitten aber nicht pulverisiert werden. Bei Versetzen der Stücke mit Wasser bildet sich ein hochviskoses Gel. Das Gel war nur sehr schwer durch eine Injektionskanüle von 0,9 mm zu pressen. Bei Einspritzen des Gels in Wasser mischte sich das Gel nicht spontan mit Wasser, sondern blieb visuell unterscheidbar.

### Beispiel 6

Wie in Beispiel 1 beschrieben, wurde eine Tablette mit folgender Zusammensetzung hergestellt:

Komponenten	ProTablette	Pro Ansatz
Oxycodon Hydrochlorid	20,0 mg	0,240 g
Xanthan NF	20,0 mg	0,240 g
Polyethylenoxid, NF, MFI (190°C bei 21,6 kg/10 min < 0,5 g, MG7 000 000 (Polyox WSR 303 Dow Chemicals)	110,0 mg	1,320 g
Gesamtgewicht	150,0 mg	1,800 g

Die Freisetzung des Wirkstoffs wurde wie folgt bestimmt:

Die in-vitro-Freisetzung des Wirkstoffs aus der Tablette wurde in der Blattrührerapparatur nach Pharm. Eur. bestimmt. Die Temperatur des Freisetzungsmediums betrug 37°C und die Umdrehungsgeschwindigkeit 75 U pro Minute. Als Freisetzungsmedium diente der in der USP beschriebene Phosphatpuffer pH 6,8. Die zum jeweiligen Prüfzeitpunkt im Lösungsmittel befindliche Menge des Wirkstoffs wurde spektralphotometrisch bestimmt.

Zeit	Mittelwert
0 min	0 %
30 min	17 %
240 min	61 %
480 min	90 %
720 min	101,1 %

Die Bruchfestigkeit der Tabletten wurde gemäß der angegebenen Methode mit Hilfe der angegebenen Apparatur gemessen. Bei einer Krafteinwirkung von 500 N trat kein Bruch der Tabletten auf.

Die Tabletten konnten zu Stückchen bis zu ca. 2 mm Kantenlänge zerschnitten, aber nicht pulverisiert werden. Bei Versetzen der Stücke mit Wasser bildet sich ein hochviskoses Gel. Das Gel war nur sehr schwer durch eine Injektionskanüle von 0,9 mm zu pressen. Bei Einspritzen des Gels in Wasser mischte sich das Gel nicht spontan mit Wasser, sondern blieb visuell unterscheidbar.

**Patentansprüche:**

1. Gegen Mißbrauch gesicherte, thermogeformte Darreichungsform, dadurch gekennzeichnet, dass sie neben einem oder mehreren Wirkstoffen mit Mißbrauchspotential (A) sowie ggf. physiologisch verträglichen Hilfsstoffen (B) mindestens ein synthetisches oder natürliches Polymer (C) und ggf. mindestens ein Wachs (D) aufweist, wobei die Komponente (C) eine Bruchfestigkeit von mindestens 500 N aufweist.
2. Darreichungsform gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie in Form einer Tablette vorliegt.
3. Darreichungsform gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie in multipartikulärer Form, vorzugsweise in Form von Mikrotabletten, Mikropellets, Granulaten, Sphäroiden, Perlen oder Pellets, ggf. zu Tabletten verpreßt oder in Kapseln abgefüllt, vorliegt.
4. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass als Polymer (C) wenigstens ein Polymer ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Polyethylenoxid, Polymethylenoxid, Polypropylenoxid, Polyethylen, Polypropylen, Polyvinylchlorid, Polycarbonat, Polystyrol, Polyacrylat, Copolymerisate und deren Mischungen, vorzugsweise Polyethylenoxid, eingesetzt wurde.
5. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass das Polymer (C) ein Molekulargewicht von mindestens 0,5 Mio. gemäß rheologischen Messungen aufweist.
6. Darreichungsform gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass das Molekulargewicht 1-15 Mio. beträgt.



7. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass das Wachs (D) wenigstens ein natürliches, halbsynthetisches oder synthetisches Wachs mit einem Erweichungspunkt von wenigstens 60°C ist.
8. Darreichungsform gemäß dem Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass das Wachs (D) Carnaubawachs oder Bienenwachs ist.
9. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass die Komponente(n) (C) in solchen Mengen vorliegt, dass die Darreichungsform eine Bruchfestigkeit von mindestens 500 N aufweist.
10. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff (A) wenigstens ein Wirkstoff ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Opiaten, Opioiden, Tranquillantien, Stimulationen, Barbituraten und weiteren Betäubungsmitteln ist.
11. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1-10, dadurch gekennzeichnet, dass sie noch mindestens eine der nachfolgenden Komponenten a)-f) aufweist:
  - (a) wenigstens einen den Nasen- und/oder Rachenraum reizenden Stoff,
  - (b) wenigstens ein viskositätserhöhendes Mittel, das in einem mit Hilfe einer notwendigen Mindestmenge an einer wässrigen Flüssigkeit aus der Darreichungsform gewonnenen Extrakt ein Gel bildet, welches vorzugsweise beim Einbringen in eine weitere Menge einer wässrigen Flüssigkeit visuell unterscheidbar bleibt,
  - (c) wenigstens einen Antagonisten für Wirkstoff bzw. die Wirkstoffe mit Mißbrauchspotential

- (d) wenigstens ein Emetikum.
  - (e) wenigstens einen Farbstoff als aversives Mittel
  - (f) wenigstens einen Bitterstoff.
12. Darreichungsform gemäß Anspruch 11 , dadurch gekennzeichnet, daß der reizende Stoff der Komponente (a) ein Brennen, einen Juckreiz, einen Niesreiz, eine vermehrte Sekretbildung oder eine Kombination mindestens zweier dieser Reize verursacht.
13. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 11 oder 12, dadurch gekennzeichnet, dass der reizende Stoff der Komponente (a) auf einem oder mehreren Inhaltsstoffen wenigstens einer Scharfstoffdroge basiert.
14. Darreichungsform gemäß Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß die Scharfstoffdroge wenigstens eine Droge ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus *Allii sativi Bulbus*, *Asari Rhizoma* c. *Herba*, *Calami Rhizoma*, *Capsici Fructus* (Paprika), *Capsici Fructus acer* (Cayennepfeffer), *Curcumae longae Rhizoma*, *Curcumae xanthorrhizae Rhizoma*, *Galangae Rhizoma*, *Myristicae Semen*, *Piperis nigri Fructus* (Pfeffer), *Sinapis albae* (Erucae) *Semen*, *Sinapis nigri Semen*, *Zedoariae Rhizoma* und *Zingiberis Rhizoma*, besonders bevorzugt wenigstens eine Droge ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus *Capsici Fructus* (Paprika), *Capsici Fructus acer* (Cayennepfeffer) und *Piperis nigri Fructus* (Pfeffer) ist.
15. Darreichungsform gemäß Anspruch 13 oder 14, dadurch gekennzeichnet, daß der Inhaltsstoff der Scharfstoffdroge eine o-Methoxy(Methyl)-phenol-Verbindung, eine Säureamid-Verbindung, ein Senföl oder eine Sulfidverbindung ist oder sich von einer solchen Verbindung ableitet.
16. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 13 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass der Inhaltsstoff der Scharfstoffdroge wenigstens ein Inhaltsstoff ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Myristicin, Elemicin,

Isoeugenol,  $\beta$ -Asaron, Safrol, Gingerolen, Xanthorrhizol, Capsaicinoiden, vorzugsweise Capsaicin, Piperin, vorzugsweise trans-Piperin, Glucosinolaten, vorzugsweise auf Basis von nichtflüchtigen Senfölen, besonders bevorzugt auf Basis von p-Hydroxybenzylsenfölen, Methylmercaptosenfölen oder Methylsulfonylsenfölen, und eine von diesen Inhaltsstoffen abgeleiteten Verbindung ist.

17. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 11 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß die Komponente (b) wenigstens ein viskositätserhöhendes Mittel ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus mikrokristalliner Cellulose mit 11 Gew.-% Carboxymethylcellulose-Natrium (Avicel<sup>®</sup> RC 591), Carboxymethylcellulose-Natrium (Blanose<sup>®</sup>, CMC-Na C300P<sup>®</sup>, Frimulsion BLC-5<sup>®</sup>, Tylose C300 P<sup>®</sup>), Polyacrylsäure (Carbopol<sup>®</sup> 980 NF, Carbopol<sup>®</sup> 981), Johannisbrotkernmehl (Cesagum<sup>®</sup> LA-200, Cesagum<sup>®</sup> LID/150, Cesagum<sup>®</sup> LN-1), Citrus-Pectin (Cesapectin<sup>®</sup> HM Medium Rapid Set), Wachsmaisstärke (C\*Gel 04201<sup>®</sup>), Natriumalginat (Frimulsion ALG (E401)<sup>®</sup>), Guarkernmehl (Frimulsion BM<sup>®</sup>, Polygum 26/1-75<sup>®</sup>), Iota-Carrageen (Frimulsion D021<sup>®</sup>), Karaya Gummi, Gellangummi (Kelcogel F<sup>®</sup>, Kelcogel LT100<sup>®</sup>), Galaktomannan (Meyproгат 150<sup>®</sup>), Tarakernmehl (Polygum 43/1<sup>®</sup>), Propylenglykoalginat (Protanal-Ester SD-LB<sup>®</sup>), Apfelpektin, Pektin aus Zitronenschale, Natrium-Hyaluronat, Tragant, Taragummi (Vidogum SP 200<sup>®</sup>), fermentiertes Polysaccharid- Welan Gum (K1A96) und Xanthan-Gummi (Xantural 180<sup>®</sup>) ist.
18. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 11 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß die Komponente (c) wenigstens ein Opiat- oder Opioid-Antagonist ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Naloxon, Naltrexon, Nalmefen, Nalid, Nalmexon, Nalorphin, Naluphin und eine entsprechende physiologisch verträgliche Verbindung, insbesondere eine Base, Salz und Solvat ist.
19. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 11 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß als Komponente (c) wenigstens ein Neuroleptikum als Stimulanz-Antagonist, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Haloperidol, Promethacin, Fluophenozin, Perphenazin, Levomepromazin,

Thioridazin, Perazin, Chlorpromazin, Chlorprotheaxin, Zucklopantexol, Flupentexol, Prithipendyl, Zotepin, Penperidol, Piparmeron, Melperol und Bromperidol zum Einsatz kommt.

20. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 11 bis 19, dadurch gekennzeichnet, daß das Emetikum der Komponente (d) auf einem oder mehreren Inhaltsstoffen von Radix Ipecacuanhae (Brechwurzel), vorzugsweise auf dem Inhaltsstoff Emetin basiert, und/oder Apomorphin ist.
21. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 11 bis 20, dadurch gekennzeichnet, dass die Komponente (e) wenigstens ein physiologisch verträglicher Farbstoff ist.
22. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 11 bis 21, dadurch gekennzeichnet, dass die Komponente (f) wenigstens ein Bitterstoff ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Aromaölen, vorzugsweise Pfefferminzöl, Eukalyptusöl, Bittermandelöl, Menthol und deren Mischungen, Fruchtaromastoffen, vorzugsweise von Zitronen, Orangen, Limonen, Grapefruit und deren Mischungen, Denatoniumbenzoat und deren Mischungen ist.
23. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 11 bis 22, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff bzw. die Wirkstoffe (A) von der Komponente (c) und/oder (d) und/oder (f) räumlich getrennt sind, wobei der Wirkstoff bzw. die Wirkstoffe (A) bevorzugt in wenigstens einer Untereinheit (X) und die Komponenten (c) und/oder (d) und/oder (f) in wenigstens einer Untereinheit (Y) vorliegen und die Komponenten (c) und/oder (d) und/oder (f) aus der Untereinheit (Y) bei bestimmungsgemäßer Applikation der Darreichungsform im Körper bzw. bei Einnahme nicht ihre Wirkung entfalten.
24. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 23, dadurch gekennzeichnet, dass sie wenigstens einen Wirkstoff zumindest teilweise in retardierter Form enthält.



25. Darreichungsform gemäß Anspruch 24, dadurch gekennzeichnet, dass jeder der Wirkstoffe mit Missbrauchspotential (A) in einer Retardmatrix vorliegt.
26. Darreichungsform gemäß Anspruch 25, dadurch gekennzeichnet, dass die Komponente (C) und/oder die Komponente (D) auch als Retardmatrixmaterial dient.
27. Verfahren zur Herstellung einer Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 26, dadurch gekennzeichnet, dass man
- die Komponenten (A), (B), (C) und die gegebenenfalls vorhandene Komponente (D) sowie die ggf. vorhandenen Komponenten (a) bis (f) mischt und
- die resultierende Mischung ggf. nach einer Granulierung durch Druck zu der Darreichungsform unter vorangehender, gleichzeitiger oder anschließender Wärmeeinwirkung formt.
28. Verfahren gemäß Anspruch 27, dadurch gekennzeichnet, dass die Granulierung gemäß einem Schmelzverfahren durchgeführt wird.
29. Darreichungsform nach einem der Ansprüche 1 bis 26 erhältlich nach Verfahren gemäß Anspruch 27 oder 28.

## **Zusammenfassung**

Die vorliegende Erfindung betrifft eine gegen Mißbrauch gesicherte, thermogeformte Darreichungsform enthaltend neben einem oder mehreren Wirkstoffen mit Mißbrauchspotential sowie ggf. physiologisch verträglichen Hilfsstoffen mindestens ein synthetisches oder natürliches Polymer mit einer Bruchfestigkeit von mindestens 500 N und deren Verfahren zur Herstellung.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**